
DISOLUSI DAN KARAKTER FISIKOKIMIA ASAM FENOFIBRAT DALAM DISPERSI PADAT PERMUKAAN DENGAN *SODIUM STARCH GLYCOLATE*

Yulias Ninik Windriyati, Ayu Shabrina
Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim
Email : yninik@unwahas.ac.id

Abstrak

Asam fenofibrat merupakan antihiperlipidemia yang sangat sukar larut dalam air sehingga disolusinya ditingkatkan dengan pembentukan dispersi padat permukaan untuk meningkatkan bioavailabilitasnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui disolusi dan karakter fisikokimia asam fenofibrat dalam sistem dispersi padat permukaan dengan sodium starch glycolate. Dispersi padat permukaan dibuat dengan metode co-evaporation dan hasilnya diuji disolusi dalam medium dapar fosfat pH 6,8. Karakterisasi partikel dilakukan dengan SEM, XRD, DTA dan FTIR. Disolusi asam fenofibrat meningkat setelah berada dalam sistem dispersi padat permukaan dengan sodium starch glycolate. Foto SEM menunjukkan terjadi perubahan habit kristal setelah mengalami rekristalisasi dalam etanol 96%. Analisis XRD membuktikan terjadi penurunan kristalinitas partikel asam fenofibrat dan hasil uji DTA tidak menunjukkan transformasi polimorf dalam sistem dispersi padat permukaan. Sedangkan analisis FTIR menunjukkan tidak terjadi interaksi kimia antara asam fenofibrat dengan sodium starch glycolate.

Kata kunci: asam fenofibrat, sodium starch glycolate, dispersi padat permukaan

PENDAHULUAN

Asam fenofibrat adalah metabolit aktif fenofibrat, ligan dari reseptor PPAR α (*peroxisome proliferator-activated receptors α*) sehingga digunakan sebagai antihiperlipidemia (Alagona, 2010). Asam fenofibrat adalah suatu asam karboksilat yang tidak larut dalam air, sedangkan fenofibrat adalah suatu senyawa ester (Rath dkk., 2005). Kelarutan asam fenofibrat dalam air hanya 162,5 $\mu\text{g/mL}$ (Kim dkk., 2016) dan tidak larut dalam pH lambung namun larut baik dalam pH usus (Alagona, 2010). Asam fenofibrat termasuk dalam sistem klasifikasi biofarmasetik (SKB) (*Biopharmaceutical Classification System = BCS*) kelas II subklas (a) untuk asam lemah, yaitu kelarutan dalam air yang rendah dan permeabilitas dalam usus yang tinggi (Tsume dkk., 2014). Ketersediaan hayati absolut asam fenofibrat yang diberikan secara oral pada hewan uji (tikus) berkisar 40% (Wei dkk., 2017). Rendahnya kelarutan asam fenofibrat dalam air mengakibatkan disolusi berjalan lambat dan ketersediaan hayatinya sulit diprediksi.

Berbagai pendekatan dapat dilakukan untuk meningkatkan disolusi obat seperti pengecilan ukuran partikel, penurunan kristalinitas dan membuat partikel menjadi amorf, serta peningkatan keterbasahan partikel obat. Upaya yang telah dilakukan untuk meningkatkan disolusi asam fenofibrat antara lain dibuat pelet dengan penambahan bahan pengalkalis MgCO_3 dan karagenan (Kim dkk., 2015), juga dibuat campuran dengan MgCO_3 perbandingan 2/1 (Kim dkk., 2016). Telah dilaporkan pula bahwa pembentukan dispersi padat terner asam fenofibrat dengan asam hyaluronat dan polietilenglikol (0,5:6:0,75) dapat meningkatkan kelarutan hingga ratusan kali dan disolusi mencapai 90% dalam waktu 15 menit (Yousaf dkk., 2018). Sampai saat ini belum ditemukan upaya selain hal tersebut, termasuk pembentukan dispersi padat permukaan untuk meningkatkan disolusi asam fenofibrat.

Dispersi padat permukaan mampu meningkatkan kelarutan, disolusi dan bioavailabilitas obat-obat yang tidak larut dalam air (Khatry, 2013). Bahan-bahan seperti polimer yang biasa digunakan dalam formulasi tablet dapat digunakan sebagai bahan pembawa dalam dispersi padat permukaan, salah satunya adalah *sodium starch glycolate* yang termasuk superdisintegran. Pembentukan dispersi padat permukaan itrakonazol dengan *sodium starch glycolate* (Chowdary dan Rao, 2000) dan irbesartan dengan *sodium starch glycolate* (Meka dkk., 2012) dapat meningkatkan disolusi obat. *Sodium starch glycolate* adalah garam sodium dari karboksimetil eter amilum dengan ikatan sambung silang dan mempunyai ukuran partikel rata-rata 100 μm serta luas area spesifik 1,21-1,30 m^2/g . Superdisintegran ini tidak larut dalam air maupun etanol, namun

mempunyai kemampuan besar menyerap molekul air dan mengembang hingga beberapa kali lipat saat kontak dengan air (Rowe dkk., 2009).

Berdasarkan latar belakang tersebut maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui disolusi asam fenofibrat dalam sistem dispersi padat permukaan dengan *sodium starch glycolate*.

METODE PENELITIAN

Bahan

Asam fenofibrat (Shijiazuang, China), *sodium starch glycolate* (Blanver, Brazil), kalium fosfat monobasa p.a (Merck), natrium hidroksida p.a (Merck), aquades bebas CO₂, etanol 96% (Bratachem).

Alat

Neraca analitik (Ohaus), magnetik stirer (Scilogex MS7-H550-S), *rotary evaporator* (Heidolph Germany), oven (XMTD-2001), pH-meter (SI Analytic), alat uji disolusi (Electrolab TDT-08L), spektrofotometer (Shimadzu UV-1800 240V), SEM (JEOL JSM-6510LA), XRD (Shimadzu XRD-7000), *Perkin Elmer Thermal Analyzer* (Pyris diamond TG-DTA, Perkin Elmer), *FTIR Spectrometer* (Shimadzu IR-Prestige 21).

Pembentukan dispersi padat permukaan asam fenofibrat

Sejumlah asam fenofibrat dilarutkan dalam etanol 96% dan ditambahkan *sodium starch glycolate*. Pelarut diuapkan dengan *rotary evaporator* hingga diperoleh massa kental. Selanjutnya dilakukan pengeringan dalam oven suhu 40°C hingga bobot tetap, lalu diayak dengan ayakan no. 40 dan disimpan dalam desikator hingga dilakukan uji disolusi.

Campuran fisik asam fenofibrat dibuat dengan cara mencampurkan serbuk asam fenofibrat dengan *sodium starch glycolate* dalam suatu mortar dengan pengadukan ringan tanpa tekanan. Rekristalisasi serbuk asam fenofibrat dilakukan dengan melarutkan asam fenofibrat dalam etanol 96% kemudian pelarut diuapkan.

Uji kandungan zat aktif

Sejumlah sampel serbuk setara dengan 105 mg asam fenofibrat dilarutkan dalam 100 mL dapar fosfat pH 6,8, diaduk menggunakan pengaduk magnetik selama 15 menit. Larutan disaring dan filtrat yang diperoleh dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 298,7 nm. Kadar asam fenofibrat dihitung berdasarkan persamaan kurva baku asam fenofibrat dalam dapar fosfat pH 6,8.

Uji disolusi

Sejumlah serbuk yang setara dengan 105 mg asam fenofibrat diuji disolusi menggunakan alat uji disolusi tipe 1 (*rotating basket*). Medium disolusi yang digunakan dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 900 ml. Pengujian dilakukan pada suhu 37°C dan kecepatan pengadukan 50 rpm. Sebanyak 5 ml cuplikan diambil pada menit ke-5, 15, 30, 45 dan 60. Serapan cuplikan dibaca menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimal yang diperoleh, dan dihitung kadar asam fenofibrat menggunakan persamaan kurva baku $y=bx+a$. Kadar yang telah diperoleh lalu dibuat grafik dan dihitung luas area di bawah kurva disolusi untuk menyatakan hasil uji disolusi berupa DE₆₀.

Karakterisasi kristal asam fenofibrat

Analisis kristal dispersi padat permukaan dilakukan untuk mengetahui karakteristik kristal asam fenofibrat sebelum dan sesudah dibuat dispersi padat permukaan. Analisis yang dilakukan adalah *Scanning Electron Microscopy*, *X-ray Diffractometry*, *Differential Thermal Analysis* dan *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembentukan Dispersi Padat Permukaan (DPP)

Semua sistem dispersi padat permukaan antara asam fenofibrat dengan *sodium starch glycolate* menghasilkan serbuk yang halus dan dapat mengalir bebas. Dispersi padat permukaan dibuat dengan metode penguapan pelarut menggunakan etanol. Pemilihan etanol sebagai pelarut karena tingginya kelarutan asam fenofibrat dalam etanol berdasarkan hasil eksperimen pada suhu ruang. Selain itu juga disebabkan kristal asam fenofibrat yang diperoleh dari larutannya dalam etanol adalah bentuk II yang lebih stabil secara termodinamika (Rath dkk., 2005; Sun dkk., 2009). Selama proses pembentukan dispersi padat permukaan, pengadukan pada proses penguapan pelarut

harus cukup untuk mencegah pengendapan partikel pembawa yang tidak larut. Ketidacukupan kecepatan pengadukan ini dapat menyebabkan ketidakseragaman distribusi asam fenofibrat pada permukaan pembawa.

Kandungan zat aktif asam fenofibrat

Penetapan kadar asam fenofibrat dilakukan dengan metode spektrofotometri UV untuk mengetahui kandungan asam fenofibrat dalam setiap sampel dan menggambarkan homogenitas distribusi partikel obat di antara partikel pembawa. Kandungan asam fenofibrat secara aktual dalam semua sistem dispersi padat permukaan dan campuran fisik yang dibuat antara 96-101% dari kandungan teoritis 105 mg (Tabel 1). Hal ini menunjukkan tidak ada partikel asam fenofibrat yang hilang selama proses pembentukan dispersi padat permukaan, juga menggambarkan seragamnya kandungan asam fenofibrat pada setiap bets yang dibuat. Metode penguapan pelarut menggunakan *rotary evaporator* pada penelitian ini reproduisibel.

Disolusi

Hasil uji disolusi sistem dispersi padat permukaan dan campuran fisik asam fenofibrat berupa DE_{60} dapat dilihat pada tabel I.

Semua sistem dispersi padat permukaan dan campuran fisik memiliki nilai DE_{60} yang lebih besar dibandingkan asam fenofibrat murni. Hal ini menunjukkan bahwa dalam sistem campuran baik dispersi padat permukaan maupun campuran fisik, disolusi asam fenofibrat meningkat karena adanya *sodium starch glycolate* sebagai bahan pendispersi. Namun demikian beberapa diantaranya serupa dengan peningkatan disolusi yang dihasilkan AFRe. Hal ini menunjukkan rekristalisasi asam fenofibrat dalam etanol mampu meningkatkan disolusi meskipun tanpa adanya bahan pendispersi. Asam fenofibrat hasil rekristalisasi memiliki nilai DE_{60} lebih besar dibandingkan asam fenofibrat murni.

Tabel I. Komposisi dispersi padat permukaan dan campuran fisik asam fenofibrat dengan sodium starch glycolate, kandungan zat aktif dan nilai DE_{60}

Kode	Rasio	Metode	Kandungan zat aktif (%)	DE_{60} (%)
DPSg21	2:1	Dispersi padat permukaan	100,61 ± 3,62	65,57 ± 3,58
DPSg11	1:1		96,78 ± 4,08	66,95 ± 2,68
DPSg12	1:2		98,85 ± 2,71	53,12 ± 3,24
CFSg21	2:1	Campuran fisik	97,52 ± 4,12	64,96 ± 7,06
CFSg11	1:1		98,97 ± 2,77	66,92 ± 3,31
CFSg12	1:2		96,75 ± 4,34	46,61 ± 3,31
AF	-	-	99,38 ± 2,85	38,43 ± 3,09
AFRe	-	Rekristalisasi	99,08 ± 3,51	52,57 ± 5,75

Pada komposisi obat-pembawa 2:1 dan 1:1 b/b baik sistem dispersi padat permukaan maupun campuran fisik relatif menunjukkan peningkatan disolusi yang bermakna dibandingkan komposisi lainnya. Lazimnya dalam sistem campuran, semakin banyak bahan pendispersi maka semakin meningkatkan disolusi. Namun pada penelitian ini komposisi obat dan pembawa 1:2 b/b justru tidak mampu meningkatkan disolusi yang lebih besar. Hal ini terjadi karena pada proses pengujian disolusi serbuk menggunakan alat tipe keranjang yang menjadikan dinding keranjang sebagai penghalang campuran serbuk dalam jumlah besar untuk terdisolusi ke dalam medium. Seharusnya untuk disolusi serbuk yang cenderung mengambang dapat dilakukan dengan memasukkan serbuk ke dalam kapsul dan diletakkan dalam suatu *sinker* yang menahannya berada di dasar bejana. Saat kapsul hancur serbuk akan keluar dan terlarut ke dalam medium tanpa penghalang.

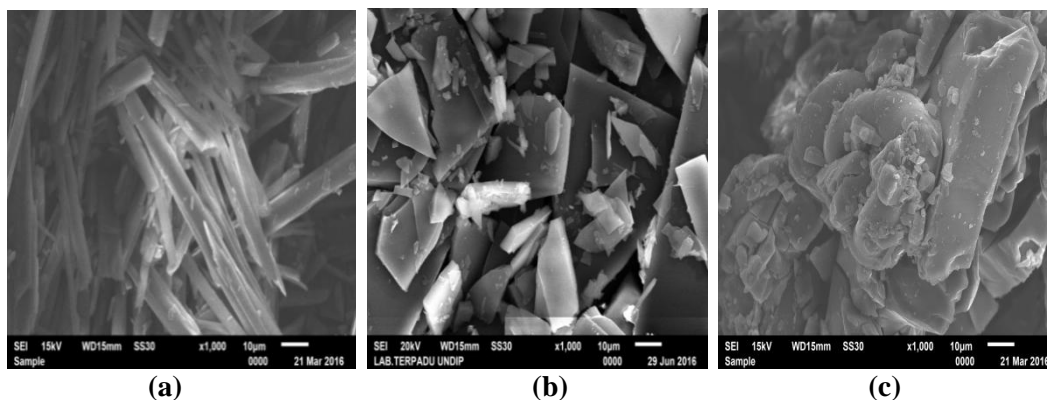
Karakter kristal asam fenofibrat

Sistem dispersi padat permukaan rasio 1:1 yang terbukti meningkatkan disolusi asam fenofibrat dikarakterisasi dengan *Scanning Electron Microscopy*, *X-ray Diffractometry*, *Differential Thermal Analysis* dan *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* dibandingkan dengan asam fenofibrat murni dan asam fenofibrat hasil rekristalisasi.

Scanning Electron Microscopy (SEM)

Hasil foto SEM selengkapnya dapat dilihat pada gambar 1. Partikel asam fenofibrat murni berbentuk menyerupai jarum sedangkan partikel hasil rekristalisasi berupa lempengan. Perubahan morfologi partikel asam fenofibrat ini menunjukkan terjadinya perubahan habit kristal akibat adanya proses rekristalisasi dalam etanol 96%.

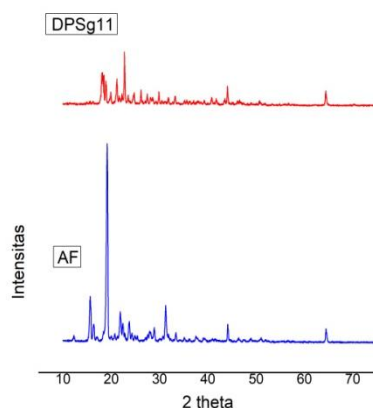
Pada sistem dispersi padat permukaan SDSg11 tampak bahwa partikel asam fenofibrat berupa lempengan berada di antara partikel *sodium starch glycolate* yang berbentuk sferis. Partikel berupa lempengan dalam sistem dispersi terjadi karena adanya proses rekristalisasi pada pembentukan dispersi padat permukaan. Berdasarkan hasil foto SEM terjadi perubahan habit kristal saat proses rekristalisasi yang menyebabkan terjadinya peningkatan disolusi asam fenofibrat.



Gambar 1. Foto SEM asam fenofibrat murni (a), hasil rekristalisasi (b), dan SDSg11 dengan perbesaran 1000x.

Powder X-Ray Deffractometry (XRD)

Hasil analisis XRD dapat dilihat pada gambar 2. Asam fenofibrat murni berupa kristalin dengan puncak utama berada di $(2\theta) 20^\circ$. Struktur asal asam fenofibrat telah berubah setelah berada dalam sistem dispersi padat permukaan dan terjadi penurunan intensitas puncak-puncak difraksi yang berarti telah terjadi penurunan kristalinitas karena keberadaan *sodium starch glycolate*. Hal ini berarti proses rekristalisasi pada pembentukan dispersi padat permukaan telah mengubah struktur kristal asam fenofibrat. Peningkatan disolusi dari sistem dispersi padat permukaan disebabkan terjadinya penurunan kristalinitas asam fenofibrat.

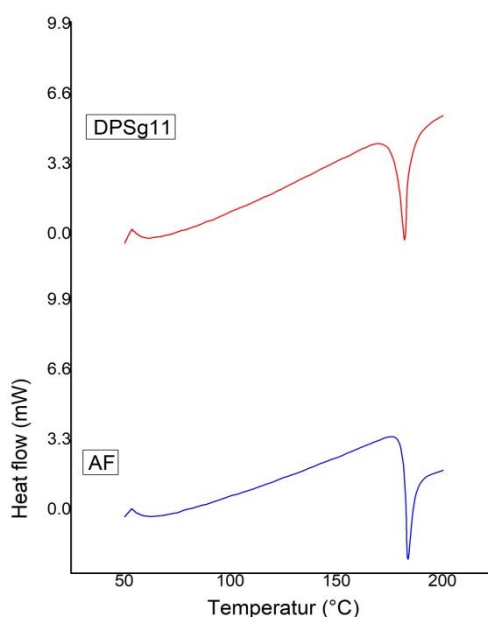


Gambar 2. Difraktogram sampel AF murni dan sistem SDSg11.

Differential Thermal Analysis (DTA)

Berdasarkan dokumen Paten AS, telah diketahui 2 bentuk polimorf asam fenofibrat. Bentuk I menunjukkan titik lebur pada $175-176^\circ\text{C}$, sedangkan bentuk II pada suhu $184-185^\circ\text{C}$ dan secara termodinamik lebih stabil pada suhu lebih tinggi ($>45^\circ\text{C}$) (Sun dkk., 2009). Hasil analisis DTA dapat dilihat pada gambar 3. Asam fenofibrat murni menghasilkan puncak endotermik pada $180,96^\circ\text{C}$, sehingga tidak diketahui apakah kristal tersebut bentuk I atau bentuk II.

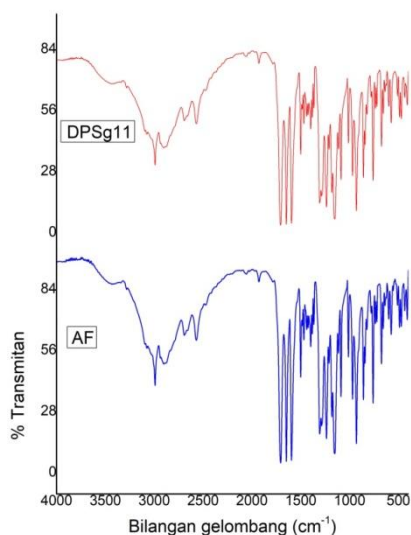
Tidak ada perubahan titik lebur asam fenofibrat setelah mengalami proses rekristalisasi pada pembentukan dispersi padat permukaan dengan *sodium starch glycolate*. Hal ini menunjukkan bahwa asam fenofibrat tidak mengalami transformasi polimorf, berada dalam bentuk yang sama dengan asalnya, dan kristalinitasnya masih bertahan meskipun mengalami penurunan.



Gambar 3. Profil DTA sampel AF murni dan sistem DPP SDSg11.

Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR)

Hasil analisis FTIR dapat dilihat pada gambar 4. Spektrum IR asam fenofibrat murni menunjukkan karakteristik puncak lebar pada bilangan gelombang 2991 cm^{-1} (regangan O-H), mengindikasikan adanya gugus asam karboksilat pada struktur dimernya. Puncak pada 1708 cm^{-1} (regangan C=O) dan 1647 cm^{-1} (regangan simetris C-C=C) menunjukkan gugus fungsi alkena dan keton. Puncak pada 1593 cm^{-1} dan 1498 cm^{-1} (regangan simetris C-C=C) menunjukkan cincin aromatik, dan vibrasi pada 759 cm^{-1} dan 671 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus alkil halida (C-Cl).



Gambar 4. Spektrum FTIR sampel AF murni dan sistem DPP SDSg11.

Spektrum IR DPSg11 menunjukkan tidak ada pergeseran posisi bilangan gelombang dari berbagai gugus fungsi yang ada. Tidak ada pergeseran posisi puncak-puncak karakteristik, juga tidak ada pelebaran puncak-puncak tersebut dan tidak ada puncak yang hilang maupun munculnya puncak baru pada spektrum IR DPSg11. Hal ini berarti tidak ada ikatan kimia yang terbentuk antara asam fenofibrat dan *sodium starch glycolate* dalam sistem dispersi padat permukaan. Tidak ada interaksi kimia antara asam fenofibrat dan *sodium starch glycolate*.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Dispersi padat permukaan asam fenofibrat dengan *sodium starch glycolate* rasio 2:1 dan 1:1 dapat meningkatkan disolusi asam fenofibrat. Terjadi perubahan habit kristal asam fenofibrat dalam sistem dispersi padat permukaan dan penurunan kristalinitasnya. Namun tidak terjadi transformasi polimorf maupun interaksi kimia antara asam fenofibrat dengan *sodium starch glycolate* dalam sistem dispersi padat permukaan.

Saran

Dispersi padat permukaan asam fenofibrat dengan *sodium starch glycolate* rasio 2:1 dan 1:1 dikembangkan lebih lanjut sebagai formula tablet asam fenofibrat dengan karakter disolusi yang lebih baik dibanding asam fenofibrat murni.

DAFTAR PUSTAKA

- Alagona, P. (2010): Fenofibric acid: a new fibrate approved for use in combination with statin for the treatment of mixed dyslipidemia, *Vascular Health and Risk Management*, **6(1)**, 351 – 362.
- Chowdary, K.P.R., dan Rao, S. S. (2000): Investigation of dissolution enhancement of itraconazole by solid dispersion in superdisintegrants, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **26(11)**, 1207 – 1211.
- Khatry, S., Sood, N., dan Arora, S. (2013): Surface solid dispersion – a review, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, **6 (1)**, 1915 – 1924.
- Kim, K. S., Jin, S. G., Mustapha, O., Yousaf, A. M., Kim, D. W., Kim, Y. H., Kim, J. O., Yong, C. S., Woo, J. S., dan Choi, H. G. (2015): Novel fenofibric acid-loaded controlled release pellet bioequivalent to choline fenofibrate-loaded commercial product in beagle dogs. *International Journal of Pharmaceutics*, **490(1–2)**, 273 – 280.
- Kim, K. S., Kim, J. H., Jin, S. G., Kim, D. W., Kim, D. S., Kim, J. O., Yong, C. S., Cho, K. H., Li, D. X., Woo, J. S., dan Choi, H. G. (2016): Effect of magnesium carbonate on the solubility, dissolution and oral bioavailability of fenofibric acid powder as an alkalinizing solubilizer. *Archives of Pharmacal Research*, **39(4)**, 531 – 538.
- Rath, N.P., Haq, W., dan Balendiran, G.K. (2005): Fenofibric acid, *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*, **61(2)**, 81 – 84.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Quinn, M. E. (2009): *Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition*, Pharmaceutical Press, London UK, 549–553.
- Sun, T., Hall, M. L., Isbester, P. K., dan Whiteheat, B. R. (2009): Fenofibric acid polymorph; methods of making; and methods of use thereof. *United States Patent Application Publication* no US 2009/0187040 A1.
- Tsume, Y., Mudie, D. M., Langguth, P., Amidon, G. E., dan Amidon, G. L. (2014): The biopharmaceutics classification system: subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **57(1)**, 152 – 163.
- Wei, X., Li, P., Liu, M., Du, Y., Wang, M., Zhang, J., ... Liu, X. (2017): Absolute oral bioavailability of fenofibric acid and choline fenofibrate in rats determined by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, *Biomedical Chromatography*, **31(4)**, e3832.
- Yousaf, A. M., Ramzan, M., Shahzad, Y., Mahmood, T., dan Jamshaid, M. (2018): Fabrication and in vitro characterization of fenofibric acid-loaded hyaluronic acid – polyethylene glycol polymeric composites with enhanced drug solubility and dissolution rate, *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, **0(0)**, 1 – 6.